

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ ПСЕВДОМИКСОМой БРЮШИНЫ

А.Г. Абдуллаев, М.М. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, М.И. Давыдов
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования: Определение вероятных факторов прогноза выживаемости у пациентов с псевдомиксомой брюшины.

Материалы и методы: Проводился анализ результатов лечения пациентов с псевдомиксомой брюшины в двух группах: исследуемой, где хирургическое лечение сочеталось с внутривнутрибрюшной химиотерапией ($n = 43$), и контрольной ($n = 26$).

Результаты: Исследование выявило, что значимыми факторами прогноза у пациентов с псевдомиксомой брюшины оказались: индекс перитонеального канцероматоза, значение которого прямо пропорционально степени канцероматоза (PCI 1–5 и более 15 ($p < 0,01$), общая двухлетняя выживаемость 100 и 44,9% соответственно) и объем выполненной циторедукции (CCR0 — CCR3). В то же время гистологический тип псевдомиксомы (DPAM и PMCA) и проведение внутривнутрибрюшной гипертермической химиоперфузии, особенно при диссеминированном перитонеальном аденомуцинозе, не оказали существенного влияния на показатели выживаемости.

Выводы: Оптимальные циторедуктивные операции являются основным методом лечения больных с псевдомиксомой брюшины.

Ключевые слова: Псевдомиксома брюшины, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИХ), циторедуктивные операции.

OUTCOMES OF THE TREATMENT AND PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH PSEUDOMYXOMA PERITONEI

A.G. Abdullaev, M.M. Davydov, B.E. Polotskiy, M.I. Davydov

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective: identifying possible prognostic factors for survival in patients with pseudomyxoma peritonei.

Materials and Methods: An analysis of the outcomes of the treatment was conducted in two groups of patients with pseudomyxoma peritonei: experimental group in which surgical treatment was combined with intraperitoneal chemotherapy ($n = 43$) and control group ($n = 26$).

Results: The study revealed that the Peritoneal Cancer Index (PCI) which value is directly proportional to a degree of carcinomatosis (PCI 1–5 and over 15 ($p < 0,01$), two-year overall survival (100% and 44,9% respectively) and the volume of cytoreduction performed (CCR0 — CCR3) turned out to be the most relevant prognostic factors in patients with pseudomyxoma peritonei. However, histological type of pseudomyxoma (DPAM and PMCA) and performing of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, particularly in disseminated peritoneal adenomucinosis, had no significant impact on the survival rates.

Conclusions: Optimal surgical cytoreduction is the main method of treatment of patients with pseudomyxoma peritonei.

Key words: pseudomyxoma peritonei, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC), cytoreductive surgery

Введение. Псевдомиксома брюшины — редкое заболевание, этиология которого не ясна. Считается, что все случаи псевдомиксомы ассоциированы с первичной опухолью, чаще всего локализованной в аппендиксе, следовательно,

формирование псевдомиксомы в виде солидно-муцинозного диффузного канцероматоза можно рассматривать как возможный синдром, сопровождающий течение другой опухоли, обычно имеющей кишечный иммунофенотип [1, 9, 2].

Современная тактика лечения псевдомиксомы подразумевает комбинированный подход, включающий выполнение циторедуктивной операции с последующей интраперитонеальной химиотерапией. Сводные данные о результатах лечения больных псевдомиксомой по обзору литературы приведены в табл. 1.

В целом анализ представленных исследований продемонстрировал лучшие показатели выживаемости при комбинированном подходе: циторедуктивная операция в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией, при условии оптимального удаления опухоли. Последнее демонстрирует работа M. Glehen, 2005 г. [7], где, несмотря на используемую внутрибрюшную химиотерапию, результаты при нерадикальных вмешательствах были хуже, чем после CCR0 операций без химиотерапии.

Интересными являются работы, где проводится сравнительный анализ лечения больных псевдомиксомой интраперитонеальной химиотерапией с гипертермией и только хирургическим лечением. По данным В.Р. Wheeler с соавт., 2014 г. [12], результаты лечения больных с диссеминированным перитонеальным аденомуцинозом (DPAM (disseminated peritoneal ade-

nomucinosi) — формирование псевдомиксомы из опухолей с высокой степенью дифференцировки) в анализируемых группах при любом объеме циторедукции сопоставимы.

Материалы и методы. В нашем исследовании пациенты с псевдомиксомой были разделены по подгруппам: исследуемая и контрольная. Такое деление позволило сравнить отдаленные результаты лечения больных, получивших комбинированное лечение с использованием циторедуктивной операции в сочетании с одним из вариантов внутрибрюшной химиотерапии, с пациентами из группы исторического контроля, которые получали нестандартное лечение.

Вся исследуемая группа состояла из 43 пациентов обоих полов. Циторедуктивная операция была проведена 41 пациенту. В конце операции производилась оценка резидуальной опухоли согласно «индексу полноты циторедукции» (CC, Completeness of Cytoreduction), разработанному Р.Н. Sugarbaker [10]. Классификация построена в цифровом выражении остаточной опухоли и может быть вычислена следующим образом: CC-0 обозначает максимальную циторедукцию с удалением всех визуализируемых

Таблица 1

Результаты лечения больных псевдомиксомой по данным литературы

Авторы	Пациенты	Лечение	Выживаемость (мес.)
M. Glehen, P. Sugarbaker 2004 (5)	N = 174	76 EPIC+CRS 61 IPCH+CRS	Медиана 20,5 мес 3-х летняя 34% 5-летняя 15%
Gough et all. (Mayo Clinic) 1995 (6)	N = 56	CRS CCR0 33%	5-летняя 53% Рецидив 97%
Miner et all. (Memorial SK) 2005 (8)	N = 97	67 CRS 30 CRS+ IPCH CCR0 53%	10-летняя 21% Рецидив 88%
D. Elias, 2009 (4)	N = 301	255 CRS+HIPEC CCR0 73%	5-летняя — 75% 10-летняя — 55%
Chua et al., 2012г. (3)	N = 2298	668 CRS+HIPEC+ EPIC 1382 CRS+HIPEC 44 CRS+ EPIC 203 CRS CCR0-1 >80%	10-летняя 63% 15-летняя 59%
HUAN WANG et al. 2014 (11)	N = 9	7 CRS+HIPEC 22 CRS+PIC 10 CRS	Медиана 37 мес 5-летняя 89% 10-летняя 35%

Примечание: CCR — completeness of cytoreduction — полнота циторедукции; EPIC — ранняя послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия; HIPEC — гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия; IPCH — интраперитонеальная химиотерапия; CRS — циторедуктивная операция; PIC — периоперационная химиотерапия.

диссеминатов. СС-1 подразумевает наличие очагов менее 2,5 мм в диаметре после циторедуктивной операции. СС-2 — остаточные опухолевые очаги размерами 2,5 мм — 2,5 см. СС-3 предусматривает наличие неудаленных метастазов более 2,5 см в диаметре. В 31 наблюдении операция сочеталась с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией, в 5 — с интраперитонеальной химиотерапией через лапаропорт, и у 7 пациентов внутрибрюшная химиотерапия не проводилась ввиду неоптимальной циторедукции (СС3, $n = 5$) или из-за принятия решения о неоперабельности опухоли ($n = 2$). В контрольной группе проведен анализ 26 пациентов, которым выполнялось лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 1993 по 2005 гг. (табл. 2).

Как видно из таблицы, средний возраст больных в двух группах практически не различался: $48,5 \pm 15,6$ (интервал от 29 до 69 лет) и $46,8 \pm 9,5$ (интервал от 32 до 73 лет). Преобладали женщины — 84% и 77% в исследуемой и контрольной группах соответственно.

Обобщенные данные пациентов с псевдомиксомой в исследуемой и контрольной группах представлены в табл. 3 и 4.

Результаты лечения. Гистологические формы псевдомиксомы нами были разделены на DPAM (disseminated peritoneal adenomucinosis, $n = 18$) и PMCA (peritoneal mucinous carcinomatosis, $n = 25$). Общая пятилетняя выживаемость в DPAM гистологическом типе

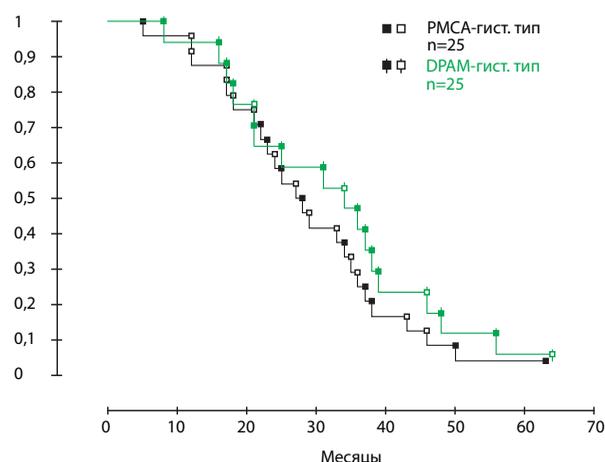


Рис. 1. Показатели общей выживаемости больных псевдомиксомой брюшины с разными гистологическими типами опухоли

составила 100%, при PMCA $-72,2\% \pm 7,63$, однако разница оказалась незначительной, при этом в группе больных с PMCA отмечено более частое развитие асцита (28% (5 из 18)) по сравнению с группой DPAM (88% (22 из 25)). Количество оптимальных циторедуктивных операций при DPAM гистологическом типе превалировало — 94% (17 из 18) против 40% (10 из 25) с PMCA формами заболевания (рис. 1).

При анализе влияния степени интраперитонеальной диссеминации при псевдомиксеме на общую выживаемость отмечена достоверная разница при значениях индекса перитонеального канцероматоза PCI 1–5 и более 15 ($p < 0,01$).

Таблица 2

Средний возраст больных, пол, гистологический тип опухоли, степень интраперитонеальной диссеминации

ПРИЗНАК/ГРУППА	Исследуемая группа, $n = 43$	Контрольная группа, $n = 26$
Средний возраст	$48,5 \pm 15,6$	$46,8 \pm 9,5$
Гистологические типы:		
Low grade, DPAM	18 (42%)	9 (35%)
High grade, PMCA	25 (58%)	17 (65%)
Степень интраперитонеальной диссеминации:		
P1	6 (14%)	10 (39%)
P2	10 (23%)	5 (19%)
P3	27 (63%)	11 (42%)
Пол:		
Муж.	7 (16%)	6 (23%)
Жен.	36 (84%)	20 (77%)

Примечание: DPAM — диссеминированный перитонеальный аденомуциноз, PMCA — муцинозный перитонеальный канцероматоз. P1–P3 — степень интраперитонеальной диссеминации (JGCA).

Характеристика пациентов псевдомиксомой брюшины в исследуемой группе

Пациент №	Пол	Гист. тип	Асцит	Диссеминация	Лечение в анамнезе	Вариант лечения
1	м	ДРАМ	нет	P1	нет	ЦРО+ГИХ
2	м	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО
3	м	ДРАМ	нет	P2	хир	ЦРО+ГИХ
4	м	ДРАМ	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ
5	м	PMCA	нет	P1	нет	ЦРО+ГИХ
6	м	PMCA	да	P3	хир	ЦРО+и/п
7	м	ДРАМ	нет	P2	хир	ЦРО+ГИХ
8	ж	ДРАМ	нет	P2	хир	ЦРО+ГИХ
9	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО
10	ж	ДРАМ	нет	P1	нет	ЦРО+ГИХ
11	ж	PMCA	да	P3	хир	ЦРО+и/п
12	ж	ДРАМ	нет	P2	нет	ЦРО+ГИХ
13	ж	ДРАМ	нет	P2	хир	ЦРО+ГИХ
14	ж	ДРАМ	да	P3	нет	ЦРО+ГИХ
15	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ
16	ж	ДРАМ	нет	P2	нет	ЦРО+ГИХ
17	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО+и/п
18	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ
19.	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ
20.	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО
21	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ
22	ж	ДРАМ	нет	P1	нет	ЦРО+ГИХ
23	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ
24	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ
25	ж	ДРАМ	нет	P2	хир	ЦРО+ГИХ
26	ж	PMCA	да	P3	хир	ЦРО+ГИХ
27	ж	PMCA	да	P3	хир	ЦРО+ГИХ
28	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО+и/п
29	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО
30	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО
31	ж	ДРАМ	нет	P2	нет	ЦРО+ГИХ
32	ж	ДРАМ	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ
33	ж	PMCA	да	P3	хир	ЦРО+ГИХ
34	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО
35	ж	ДРАМ	нет	P2	нет	ЦРО+ГИХ
36	ж	PMCA	да	P3	хир	ЦРО+ГИХ
37	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО+и/п
38	ж	ДРАМ	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ
39	ж	ДРАМ	нет	P2	нет	ЦРО+ГИХ
40	ж	PMCA	нет	P1	нет	ЦРО+ГИХ
41	ж	PMCA	нет	P1	нет	ЦРО+ГИХ
42	ж	PMCA	да	P3	хир+х/т	ЦРО
43	ж	ДРАМ	да	P3	хир+х/т	ЦРО+ГИХ

Примечание: хир. — хирургическое лечение; х/т — системная химиотерапия; ЦРО — циторедуктивная операция; ГИХ — гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия; и/п — интраперитонеальная химиотерапия через лапаропорт.

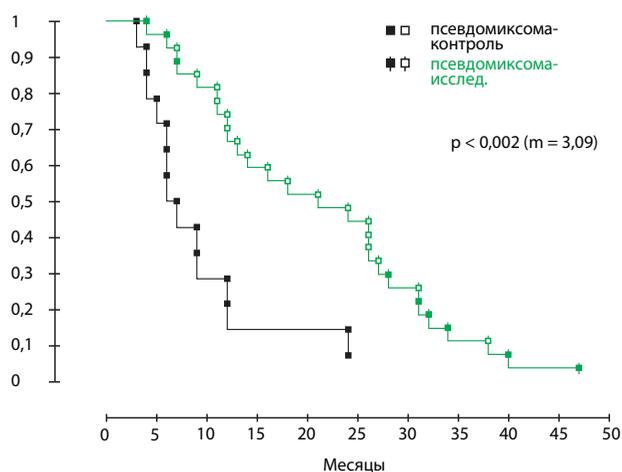


Рис. 3. Показатели безрецидивной выживаемости в исследуемой и контрольной группах больных псевдомиксомой брюшины

Влияния фактора «лечение в анамнезе» на выживаемость больных псевдомиксомой в исследуемой группе было подразделено на три категории, соответственно названию: лечение не проводилось ($n = 12$), хирургическое в сочетании с химиотерапией ($n = 20$) и только хирургическое лечение ($n = 11$). Анализ показал, что наибольший средний период до прогрессирования ($32 \pm 6,34$ мес) был отмечен у больных, которые ранее лечению не подвергались, а наименьший период был отмечен у больных после проведенного комбинированного лечения, что составило $14,5 \pm 2,84$ мес, хотя разница оказалась недостоверной. Вероятной причиной лучших показателей выживаемости больных, не получавших лечения в анамнезе, является правильная диагностика и проведение оптимального первичного лечения в виде этапной циторедуктивной операции в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией.

Сравнение показателей выживаемости в исследуемой и контрольной группах преследовало две цели: сравнение общей и безрецидивной выживаемости больных и оценка влияния интраперитонеальной химиотерапии после оптимальных циторедуктивных операций в каждой группе. Из 26 пациентов десяти больным успешно были выполнены хирургические

вмешательства в этом объеме, что объяснялось невыраженной исходной степенью диссеминации (P1). Анализ показал, что общая выживаемость в исследуемой и контрольной группах различалась, однако разница оказалась недостоверной. В то же время при анализе показателей безрецидивной выживаемости разница оказалась достоверной в пользу исследуемой группы, при этом трехлетняя составила $88,4 \pm 8,97\%$ и однолетняя — $14,2\%$ соответственно (рис. 3).

Заключение. Пациенты с псевдомиксомой брюшины представляют достаточно сложную группу больных в связи с относительной редкостью патологии, отсутствием опыта диагностики и лечения во многих клиниках, часто поздней обращаемостью, а следовательно, с уже распространенным канцероматозом и наличием выраженных симптомов болезни; отсутствием эффективных схем системной химиотерапии, что позволяет рассматривать хирургическое лечение безальтернативным. Результаты проведенных в нашем исследовании циторедуктивных операций в сочетании с интраперитонеальной химиоперфузией и гипертермией продемонстрировали, что значимыми факторами прогноза являлись степень интраперитонеальной диссеминации и полнота циторедукции. Использование гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии не оказало существенного влияния на показатели общей выживаемости при полном удалении опухоли в исследуемой и контрольной группах, однако отмечена достоверная разница в показателях безрецидивной выживаемости. Все же мы считаем, что использование ГИХ необходимо проводить при оптимальном удалении опухоли, учитывая теоретическое обоснование методики (повышает глубину проникновения цитостатика за счет снижения плотности тканей, модификации и увеличения местной концентрации и экспозиции химиопрепарата, самостоятельного цитотоксического эффекта гипертермии др.), а также необходимостью проведения дальнейшего проспективного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carr N.J., Emory T.S., Sobin L.H. Epithelial neoplasms of the appendix // Odze R.D., Goldblum R.G. (Eds.): Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. IARC Press — Lyon. — 2003. — P. 645–647.
2. Carr N.J. Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis and expression of p53, CD44, bcl-2 / N.J. Carr, T.S. Emory, L.H. Sobin // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2002. Vol.126. — P. 837–841.
3. Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H., Levine E.A., Glehen O., Gilly F.N., Baratti D., Deraco M., Elias D., Sardi A., Liauw W., Yan T.D., Barrios P., Gómez Portilla A., de Hingh I.H., Ceelen W.P., Pelz J.O., Piso P., González-Moreno S., Van Der Speeten K., Morris D.L. (2012) Early — and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. J Clin Oncol. 30:2449–2456.
4. Elias D., Gilly F., Quenet F., Bereder J.M., Sidéris L., Mansvelt B., Lorimier G., Glehen O. Pseudomyxoma peritonei: A French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy; Association Française de Chirurgie. EurJSurgOncol. 36(5):7 (2010).
5. Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. Surgical Department, Centre Hospitalo-Universitaire Lyon Sud, Pierre Bénite, France. Ann Surg. — 2004. Aug. 240(2):278–85.
6. Gough D.B., Donohue J.H., Schutt A.J. et al. Pseudomyxoma peritonei. Long term patient survival with an aggressive regional approach. Ann Surg. — 1994. 219:112–119.
7. Loungnarath R., Causeret S., Bossard N., Faheez M., SayagBeaujard A.C., Brigand C., Gilly F., Glehen O. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. Dis Colon Rectum. — 2005. 48: 1372–1379.
8. Miner T.J., Shia J., Jaques D.P., Klimstra D.S., Brennan M.F., Coit D.G. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy //Ann. Surg. — 2005. — Vol. 241. — P. 300–308.
9. Ronnett B.M., Zahn C.M., Kurman R.J., Kass M.E., Sugarbaker P.H., Shmookler B.M. // Am. J. Surg. Pathol. — 1995. — Vol. 19. — P. 1390–1408. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis: a clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis and relationship to «pseudomyxoma peritonei /
10. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery / P.H. Sugarbaker // Michigan: Ludann Company, 1998.
11. Wang H., Wang X., Ju Y., Wang J., Zhang X., Cheng Y., Sun J., Hu Y. Exp Ther Med. 2014 Jan; 7(1):185–190. Epub 2013. Nov 13. Clinicopathological features and prognosis of pseudomyxoma peritonei.
12. Wheeler B.R., Reddy S.K., Kenwright D., Keating J.P. N Z Med J. — 2014 Feb. 14. 127(1389):31–9. Treating pseudomyxoma peritonei without heated intraperitoneal chemotherapy — a first look in New Zealand.

АВТОРЫ

Абдуллаев Амир Гуссейнович, кандидат медицинских наук, торакальное отделение ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Abdullaev Amir Gusseinovich, department of Thoracic, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

Давыдов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакального отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Davidov Michail Michailovich, Prof., Ph.D., head of department of Thoracic, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

Полоцкий Борис Евсеевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник торакального отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Polockyi Boris Evseevich, Prof., Ph.D., department of Thoracic, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

Давыдов Михаил Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Davidov Michail Ivanovich, Prof., Ph.D., head of Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.